

ства клинического питания и метаболизма / Mette M. Berger, Greet Van den Berghe, Gianni Biolo, Philip Calder, Alastair Forbes, Richard Griffiths, Georg Kreymann, Xavier Leverve, Claude Pichard. – Люксембург: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 2009.

7. УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://rceth.by/>. – Дата доступа: 11.10.2018.

8. Фрезениус Каби [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fresenius-kabi.ru/>. – Дата доступа: 11.09.2018.

9. Справочник Видаль / Лекарственные препараты в России. – М.: АстраФармСер-

вис. – 2017. – С. 613.

10. Справочник лекарственных средств Видаль в Республике Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.vidal.by/>. – Дата доступа: 20.11.2018.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК.
slaviknet12@mail.ru,
Белезиков В. О.
tkonorev@yandex.ru,
Конорев М. Р.

Поступила 20.12.2018 г.

Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь, Т. В. Горбач

**ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ГЛЮКОЗАМИНА И АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС,
УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ И КОРТИЗОЛА В КРОВИ КРЫС НА МОДЕЛИ
ОСТРОЙ ЛОКАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина
Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина**

Лечение и профилактика острой локальной холодовой травмы относятся к важнейшим проблемам современной медицины и фармакологии и требуют углубленного изучения механизмов адаптации организма к низким температурам. Для эффективного лечения и профилактики холодовых травм необходим поиск новых фринопротекторных средств. Целью данной работы стало изучение влияния препаратов глюкозамина (глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина-С БХФЗ) и ацетилсалициловой кислоты на общее состояние животных, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови и гомогенате печени, содержание глюкозы и кортизола в сыворотке крови при острой локальной холодовой травме. Подтверждены выраженные фринопротекторные и стресспротекторные свойства препаратов глюкозамина на модели острой локальной холодовой травмы, ацетилсалициловая кислота проявила меньший эффект. Полученные результаты экспериментально обосновывают целесообразность использования препаратов глюкозамина при лечении локальных холодовых травм.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, глюкоза, кортизол, глюкозамина гидрохлорид, ацетилсалициловая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема стресса и его последствий имеет особое значение, что связано с влиянием большого количества негативных факторов: ускорения темпа жизни, информационных перенапряжений, острых и продолжительных конфликтных ситуаций,

работы в условиях чрезвычайных ситуаций [1–2].

К актуальным стресс-факторам относят поражения организма низкими температурами [3–5]. Патогенез холодовой травмы (ХТ) охватывает нарушения со стороны кожи, центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной, респираторной,

выделительной и других систем. Такая многогранность обуславливает сложность диагностики и лечения. Арсенал лекарственных средств, которые способны повышать резистентность организма к действию холода (фригопротекторы), ограничен. Большинство этих средств влияет на ограниченное количество звеньев патогенеза ХТ и имеет много противопоказаний. Поэтому актуальным является поиск новых эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения ХТ [6].

В стресс-реакции важное место занимает ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники. При этом высвобождаются гормоны стресса, в частности адреналин, кортикостероиды, глюкокортикоиды и др. [1].

В наших предыдущих исследованиях выявлены выраженные фригопротекторные свойства у глюкозамина гидрохлорида (Г г/х), глюкозамина-С БХФЗ и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Глюкозамин-С БХФЗ представляет собой диетическую добавку в капсулах, содержащую 300 мг Г г/х и 25 мг аскорбиновой кислоты. Препараты глюкозамина обладают антиоксидантными свойствами, ноотропным действием, оказывают положительное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и свертывающей системы крови при острой ХТ, повышают сопротивляемость организма к токсическому действию алкоголя, на фоне действия которого ХТ возникает особенно часто [7–10]. На модели острой холодовой травмы препараты глюкозамина – Г г/х и глюкозамин-С БХФЗ – положительно влияли на состояние кожи крыс: не выявлено дистрофических изменений эпидермиса, отсутствовала воспалительная реакция в дерме, не наблюдалось нарушений микроциркуляции, наблюдалось максимально эффективное заживление холодовых повреждений [11]. Поэтому целесообразным является изучение влияния этих препаратов на биохимические маркеры стресс-реакции на модели острой локальной ХТ (ОЛХТ).

Цель исследования – установить влияние препаратов глюкозамина (Г г/х, глюкозамина-С БХФЗ) и АСК на общее состояние животных, показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови и гомогенате печени, содержание глюкозы и кортизола в сыворотке крови в условиях ОЛХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Животных содержали на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к воде, постоянном температурном режиме и влажности. Протокол исследования согласован с биоэтическими нормами по биоэтике НФаУ и соответствует «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Украина, 2001), а также не противоречит положениям «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [12].

Контактное отморожение моделировали по методу Бойко В.В. [13] под тиопенталовым наркозом на депилированном участке кожи спины, отступив от позвоночника 1,5 см. Использовали медную пластину размером 3,5×3,0 см, которую предварительно охлаждали в жидком азоте (-196°C), после чего прикладывали ее к депилированной коже на 3 мин. Этот метод позволяет получить стандартные по площади и глубине холодовые поражения кожи, которые соответствуют III степени отморожений. Ректальную температуру определяли цифровым термометром WSD-10 через 40 мин после моделирования ОЛХТ и на 7 сутки исследования.

В исследовании использовали препараты: 0,9% раствор натрия хлорида, «Глюкозамин-С БХФЗ» (Украина), фармацевтическую субстанцию Г г/х (Sigma-Aldrich, Германия) и шипучие таблетки АСК (Bayer, Германия). Их вводили в виде водного раствора внутривенно (в/в) в профилактическом режиме за 30 мин до ОЛХТ. Животных разделили на 5 групп: 1 группа – интактный контроль (ИК) (n=6), крысам вводили раствор натрия хлорида (1 мл/100 г); 2 группа – контрольная патология (ОЛХТ), животным вводили раствор натрия хлорида (n=6); 3 группа – АСК (25 мг/кг) + ОЛХТ (n=6); 4 группа – глюкозамин-С БХФЗ в дозе 82,5 мг/кг (которая соответствует дозе Г г/х 50 мг/кг) + ОЛХТ (n=6); 5 группа – Г г/х (50 мг/кг) + ОЛХТ (n=6). Дозы Г г/х 50 мг/кг и АСК 25 мг/кг являются условно эффективными при острой ХТ [14].

Влияние препаратов глюкозамина и АСК на состояние животных с ОЛХТ оце-

нивали на 7 сутки исследования. Антиоксидантные свойства исследуемых препаратов изучали по изменениям содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактантов), которые представлены в основном малоновым диальдегидом, а также активности ферментов АОС супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в сыворотке крови и гомогенате печени крыс [15-17]. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием стандартных наборов [18]. Концентрацию кортизола в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови интактных и экспериментальных животных, используя наборы реактивов «Кортизол – ИФА–БЕСТ» (Россия). Учитывая циркадные ритмы выделения кортизола в кровь [19], забор крови для определения кортизола в крови проводили в одно и то же время суток.

Результаты обрабатывали статистиче-

скими методами с помощью программы «Statistica-6.0» с расчетом средней величины и ее стандартной ошибки, значимость отличий – по критерию Стьюдента (t) при нормальном распределении. При отсутствии нормального распределения использовали непараметрический критерий W Уайта. Отличия считали достоверными при $p < 0,05$. Проводили корреляционный анализ связи отдельных показателей по Спирмену [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ректальной температуры у крыс через 40 мин после моделирования ОЛХТ свидетельствует о развитии гипотермии. В группе ОЛХТ отмечалось снижение ректальной температуры на 5,5% ($p < 0,05$), на фоне субстанции Г г/х, глюкозамина-С БХФЗ и АСК снижение температуры тела составляло 2%, 2% и 2,8% соответственно (таблица 1), что достоверно меньше, чем в группе ОЛХТ ($p < 0,05$).

Таблица 1. – Показатели ректальной температуры у крыс до и после локальной холодовой травмы под влиянием Г г/х, глюкозамина-С БХФЗ и АСК

Период исследования	Группа животных				
	Интактный контроль	ОЛХТ	ОЛХТ + Г г/х, 50 мг/кг	ОЛХТ + глюкозамин-С БХФЗ, 82,5 мг/кг	ОЛХТ + АСК, 25 мг/кг
Исходное состояние	37,42±0,17	37,65±0,20	38,00±0,20	37,98±0,14	37,92±0,11
Через 40 мин	37,23±0,12	35,20±0,21*	36,48±0,09*#	36,42±0,13*#	36,20±0,07*#^
На 7 сутки	37,48±0,15	38,32±0,22*	37,35±0,15#	37,40±0,16#	38,11±0,17*#^@

Примечание: * – достоверно к интактному контролю, $p < 0,05$; # – достоверно к контрольной патологии, $p < 0,05$; ^ – достоверно к Г г/х, $p < 0,05$; @ – достоверно к группе глюкозамин-С БХФЗ, $p < 0,05$.

На 7 сутки исследования у животных группы ОЛХТ ректальная температура достоверно повышалась по сравнению с показателем группы ИК. Это может быть обусловлено развитием воспалительного процесса, системной интоксикацией. Под влиянием препаратов глюкозамина отмечена достоверная нормализация температуры тела относительно группы ОЛХТ. Менее выраженный эффект оказывала АСК: температура на 7 сутки исследования была достоверно выше, чем на фоне Г г/х.

С учетом того, что активация ПОЛ играет важную роль в патогенезе ХТ, следующим этапом исследования было выяснение влияния препаратов глюкозамина и АСК на баланс ПОЛ/АОС.

Наблюдала повышение содержания

продуктов ПОЛ и активности АОС в сыворотке крови и гомогенате печени. В группе ОЛХТ активация ПОЛ (таблица 2) проявилась достоверным повышением уровня ТБК-реактантов и ДК соответственно в 3,2 и 2 раза в сыворотке крови и в 1,6 и 2,7 раза в гомогенате печени в сравнении с показателями группы ИК ($p < 0,05$).

Такая активация ПОЛ может быть следствием того, что в ишемизированных тканях в условиях ОЛХТ образуются активные формы кислорода [8]. При этом достоверно повышалась активность ферментов АОС: СОД в 2,9 раза, каталазы – в 2,4 раза в сыворотке крови, а в гомогенате печени активность СОД увеличивалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), что, очевидно, имеет компенсаторное значение.

Под действием препаратов глюкозамина наблюдали достоверное снижение показателей ПОЛ/АОС как в сыворотке крови, так и в гомогенате печени в сравнении с показателями группы ОЛХТ. Это свидетельствует о нормализации процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты (таблица 2).

Интенсивность процессов ПОЛ под влиянием АСК достоверно уменьшалась в сравнении с показателями ОЛХТ.

Однако содержание ТБК-реактантов в сыворотке крови и печени были достоверно выше в сравнении с показателями животных, которые получали Г г/х и глюкозамин-С БХФЗ. Активность СОД и каталазы при использовании АСК в сыворотке крови была достоверно выше, чем в группе контрольной патологии (таблица 2).

У животных группы ИК обнаружена достоверная ($p < 0,05$) сильная отрицательная корреляция между температурой тела и концентрацией ДК в крови ($r = -0,812$) и положительная ($r = 0,812$) – между температурой и активностью СОД. Связь аналогичной направленности, не достигающая достоверных значений, имеет место между температурой и уровнем ТБК-реактантов в крови ($r = -0,667$) и между температурой и активностью каталазы ($r = 0,783$).

В условиях ОЛХТ связь между температурой и показателями баланса ПОЛ/АОС

утрачивает достоверный характер. Так, связь между температурой и концентрацией ТБК-реактантов в крови сохраняется отрицательной средней силы ($r = -0,638$), относительно уровня ДК она практически исчезает ($r = -0,044$), значительно ослабевает относительно активности каталазы ($r = 0,603$) и СОД ($r = 0,116$). Достоверных корреляционных связей между температурой тела и показателями активности ПОЛ и АОС в печени не выявлено во всех группах.

На фоне действия исследованных препаратов глюкозамина связь между температурой тела и активностью ферментов АОС ослабевает или инвертируется, не достигая достоверных значений, а связь между температурой тела и содержанием продуктов ПОЛ в крови утрачивается или значительно ослабевает (от $r = -0,091$ до $r = 0,213$).

У животных, получавших АСК, связь между температурой тела и уровнем ДК в крови инвертируется и становится положительной средней силы ($r = 0,638$).

Эти изменения свидетельствуют о модуляции всеми тремя фринопротекторами механизмов взаимодействия между температурой тела и процессов липопероксидации.

Следующим этапом исследования было изучение влияния препаратов глюкозамина и АСК на содержание глюкозы и кортизола в сыворотке крови (таблица 3).

Таблица 2. – Содержание продуктов ПОЛ и АОС в сыворотке крови и гомогенате печени после острой локальной холодовой травмы под влиянием препаратов глюкозамина и АСК на 7 сутки исследования

Показатели	Острая локальная холодовая травма				
	Интakтный контроль	ОЛХТ	ОЛХТ+Г г/х, 50 мг/кг	ОЛХТ+ глюкозамин-С БХФЗ, 82,5 мг/кг	ОЛХТ+ АСК, 25 мг/кг
Сыворотка крови					
ТБК-реактанты, мкмоль/л	1,86±0,04	5,90±0,08 ^{**^}	2,13±0,07 ^{*#}	3,38±0,10 ^{*#^}	4,21±0,04 ^{*#^}
ДК, ммоль/г ткани	52,95±0,09	106,19±0,33 ^{**^}	65,27±0,17 ^{*#}	88,63±0,18 ^{*#^}	100,58±0,24 ^{*#^}
СОД, у.е./г ткани	1,42±0,04	4,06±0,05 ^{**^}	5,84±0,12 ^{*#}	3,61±0,10 ^{*#^}	5,38±0,05 ^{*#^}
Каталаза, нмоль/ мг ткани	2,05±0,04	4,86±0,10	3,53±0,17 ^{*#}	4,18±0,09 ^{*#^}	6,29±0,09 ^{*#^}
Гомогенат печени					
ТБК-реактанты, мкмоль/л	0,372±0,004	0,597±0,003 ^{**^}	0,330±0,003 ^{*#}	0,488±0,003 ^{*#^}	0,504±0,003 ^{*#^}
ДК, ммоль/г ткани	1,94±0,03	5,22±0,17 ^{*#}	1,79±0,02	2,97±0,03 ^{*#^}	3,92±0,05 ^{*#^}
СОД, у.е./г ткани	230,52±0,29	317,27±1,47 ^{**^}	307,80±0,42 ^{*#}	263,72±1,50 ^{*#^}	283,81±2,25 ^{*#^}

Примечание: * – достоверно к интактному контролю, $p < 0,05$; # – достоверно к контрольной патологии, $p < 0,05$; ^ – достоверно к показателям Г г/х, $p < 0,05$.

Таблица 3. – Влияние острой локальной холодовой травмы на содержание глюкозы и кортизола в сыворотке крови на 7 сутки исследования

Группа животных	n	Глюкоза, ммоль/л	Кортизол, Мм/л
1. Интактный контроль	6	5,73±0,10	135,70±0,32
2. ОЛХТ	6	8,96±0,14 ^{*^}	240,63±0,30
3. ОЛХТ + Г г/х, 50 мг/кг	6	5,95±0,06 [#]	156,34±0,32 ^{*#}
4. ОЛХТ + глюкозамин-С БХФЗ, 82,5 мг/кг	6	6,80±0,06 ^{*#^}	164,92±0,13 ^{*#^}
5. ОЛХТ + АСК, 25 мг/кг	6	7,80±0,10 ^{*#^@}	188,41±0,58 ^{*#^@}

Примечание: * – достоверно к интактному контролю, $p < 0,05$; # – достоверно к ОЛХТ, $p < 0,05$; ^ – достоверно к Г г/х, $p < 0,05$; @ – достоверно к группе глюкозамин-С БХФЗ, $p < 0,05$.

В группе ОЛХТ наблюдалась гипергликемия и достоверное повышение содержания кортизола в 1,8 раза, что может свидетельствовать о длительном течении стресс-реакции.

При использовании Г г/х наблюдали нормализацию гликемии, а уровень кортизола превышал показатели ИК только в 1,2 раза ($p < 0,05$).

На фоне глюкозамина-С БХФЗ наблюдалось достоверное уменьшение гликемии в 1,3 раза в сравнении с группой ОЛХТ, однако содержание глюкозы в сыворотке крови было в 1,2 раза выше, чем в ИК, а уровень кортизола в 1,2 раза.

Под влиянием АСК наблюдали выраженную гипергликемию и максимальное увеличение содержания кортизола в крови, достоверно превышавшие соответствующие показатели на фоне препаратов глюкозамина. Эти результаты указывают на напряженность механизмов стресс-реакции у животных с ОЛХТ, получавших АСК.

У животных группы ИК обнаружена недостоверная положительная ($p < 0,05$) связь средней силы между температурой тела и содержанием кортизола ($r = 0,406$) и уровнем глюкозы ($r = 0,377$) в крови.

В условиях ОЛХТ связь между температурой и содержанием кортизола в сыворотке крови утрачивается. Связь между температурой и содержанием глюкозы в крови инвертируется, приобретая обратный характер и не достигая достоверных значений ($r = -0,753$, $p = 0,08$).

На фоне действия фригопротекторов Г г/х и глюкозамина-С БХФЗ связь между температурой тела и содержанием кортизола в сыворотке крови ослабевает относительно ИК ($r = 0,152$ и $r = 0,203$). Связь между температурой и содержанием глюкозы изменяется разнонаправленно ($r = -0,696$ и $r = 0,698$ соответственно).

На фоне АСК связь между температу-

рой тела и содержанием кортизола инвертируется ($r = -0,058$), а связь между температурой и содержанием глюкозы становится положительной средней силы ($r = 0,464$).

Изменения корреляционных связей между температурой тела и уровнем кортизола, а также глюкозы в крови указывают на разный характер влияния Г г/х, глюкозамина-С БХФЗ и АСК на зависимые от кортикостероидов механизмы регуляции стресс-реакции на ОЛХТ и состояние углеводного обмена в этих условиях.

Таким образом, подтверждены выраженные фригопротекторные и стресспротекторные свойства препаратов глюкозамина на модели ОЛХТ, АСК проявила меньший эффект. Результаты экспериментально обосновывают целесообразность использования препаратов глюкозамина при лечении локальных ХТ.

ВЫВОДЫ

1. В условиях локальной холодовой травмы кожи у крыс активизируются процессы перекисного окисления липидов и компенсаторно возрастает активность антиоксидантной системы. Глюкозамина гидрохлорид, глюкозамин-С БХФЗ и в меньшей степени ацетилсалициловая кислота в условиях ОЛХТ способствуют нормализации баланса ПОЛ/АОС.

2. Модельная острая локальная холодовая травма кожи у крыс приводит к снижению ректальной температуры в остром периоде, выраженность которой уменьшают ацетилсалициловая кислота и особенно глюкозамина гидрохлорид и глюкозамин-С БХФЗ. В отдаленном периоде (7 сутки) отмечается гипергликемия, которую устраняет глюкозамина гидрохлорид и уменьшает глюкозамин-С БХФЗ. На фоне ацетилсалициловой кислоты сохраняется выраженная гипергликемия.

3. Глюкозамина гидрохлорид, глюкозамин-С БХФЗ и в меньшей степени ацетилсалициловая кислота на модели локальной холодовой травмы достоверно снижают уровень кортизола в сыворотке крови, что свидетельствует о стресспротекторных свойствах данных препаратов.

SUMMARY

Ye. V. Bondarev, S. Yu. Shtrygol,
T. V. Gorbach

EFFECT OF GLUCOSAMINE AND ACETYLSALICYLIC ACID PREPARATIONS ON PROOXIDANT- ANTIOXIDANT BALANCE, GLUCOSE AND CORTISOL LEVEL IN THE BLOOD OF RATS ON THE MODEL OF ACUTE LOCAL COLD INJURY

Treatment and prevention of acute local cold injury are among the most important problems of modern medicine and pharmacology and require a profound study of the mechanisms of the body adaptation to low temperatures. For effective treatment and prevention of cold injuries a search for new frigoprotective agents is necessary. The aim of this work has been to study the effect of glucosamine preparations (glucosamine hydrochloride, glucosamine-C BHFZ) and acetylsalicylic acid on the general condition of animals, lipid peroxidation markers (LPO) and antioxidant system (AOS) in the blood serum and liver homogenate, glucose and cortisol contents in the blood serum in acute local cold injury. The evident frigoprotective and stressprotective properties of glucosamine preparations on the model of acute local cold injury have been confirmed, acetylsalicylic acid has shown a lesser effect. The results obtained experimentally substantiate the expediency of using glucosamine preparations in the treatment of local cold injuries.

Key words: lipid peroxidation, glucose, cortisol, glucosamine hydrochloride, acetylsalicylic acid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филаретова, Л. П. Стресс в физиологических условиях/ Л. П. Филаретова // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. – № 9. – С. 924–935.
2. Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to

glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus / N. A. Datson [et al]. // Endocrinology. – 2013. – Vol. 154. – Iss. 9. – P. 3261–3272.

3. Пастухов, Ю. Ф. Адаптация к холоду и условиям субарктики: проблемы термифизиологии / Ю. Ф. Пастухов, А. Л. Максимова, В. В. Хаскин. – Магадан: СВНЦ ДВО РАН, 2003. – Т. 1. – 373 с.

4. Григорьева, Т. Г. Холодовая травма. Отморожения / Т. Г. Григорьева // Международный медицинский журнал. – Харьков. – 2001. – № 2. – С. 42–48.

5. Шапкин, Ю. Г. Новое направление в коррекции нарушений микроциркуляции при глубоком отморожении / Ю. Г. Шапкин, Н. Ю. Стекольников, С. В. Капралов // Естественные и технические науки, 2011. – № 6. – С. 209–212.

6. Бондарев, Є. В. Фригопротектори / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Фармацевтична енциклопедія, видання третє, доповнене. – К: Моріон, 2016. – С. 1816–1817.

7. Бондарев, Є. В. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск та показники ЕКГ при експериментальній холодовій травмі / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Фармакологія та лікарська токсикологія, 2017. – № 6 (56). – С. 31–36.

8. Бондарев, Є. В. Фригопротекторні та антиоксидантні властивості препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти в умовах гострої локальної холодової травми / Є. В. Бондарев // Український біофармацевтичний журнал. – 2018. – № 1 (54). – С. 18–24.

9. Агрегація тромбоцитів під впливом препаратів глюкозаміну гідрохлориду та ацетилсаліцилової кислоти при гострій холодовій травмі / Є. В. Бондарев [та ін] // Клінічна фармація. – 2017. – Том 21, № 1. – С. 50–56.

10. Бондарев, Е. В. Экспериментальное обоснование применения глюкозамина гидрохлорида как средства ноотропного действия / Е. В. Бондарев // Материалы XII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали Ибни Сино с международным участием, посвященной «Году молодежи», Душанбе, 28 апреля 2017. – С. 286–287.

11. Бондарев, Є. В. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на гістоструктуру шкіри щурів після гострої холодової травми / Є. В. Бондарев,

С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз // Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Том. 20, № 4 (109). – С. 568–573.

12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

13. Холодова травма: доклінічне вивчення лікарських препаратів з фрігопротекторними властивостями / Є. В. Бондарев [та ін] // Методичні рекомендації. Харків. – 2018. – 35 с.

14. Бондарев, Є. В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фрігопротекторної дії / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14. – № 4. – С. 47–49.

15. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

16. Орехович, В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 62–68.

17. Стальная, И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И. Д. Стальная // Со-

временные методы в биохимии. – 1977. – С. 63–64.

18. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 3-е изд. – М.: МЕД прессинформ, 2009. – 896 с.

19. The circadian rhythm of salivary cortisol in growing pigs: effects of age, gender, and stress / M. A. Ruis [et al]. // *Physiol. Behav.* – 1997. – Vol. 62. – P. 623–630.

20. Мастицкий, С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований / С. Э. Мастицкий. – Мн.: РУП «Институт рыбного хозяйства». – 2009. – 76 с.

Адрес для корреспонденции:

61002, Украина, г. Харьков,
ул. Куликовская, 12,
Национальный фармацевтический
университет,
кафедра фармакологии,
e-mail: jck.bond@gmail.com,
Бондарев Е. В.

Поступила 21.12.2018 г.